

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.74.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Lumykras (sotorasibum) we wskazaniu „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Marta Dąbrowska.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

..... Wniosek o objęcie refundacją leku Lumykras (sotorasibum) we wskazaniu „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej ..... nr OT.4231.74.2022.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

..... Ja, Marta Dąbrowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value & Market Access Manager.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

6.04.2023, Marta Dąbrowska  
.....

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

6.04.2023, Marta Dąbrowska  
.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdz. 4.1.4, str. 36–37 Rozdz. 8, str. 74	<p><b>Dotyczy: danych klinicznych dla populacji z programu lekowego obejmującej pacjentów ze stopniem sprawności wg ECOG wynoszącym 0, 1 lub 2</b></p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową stanowią pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0–2. Jak zwrócono uwagę w AWA, do badań klinicznych dla sotorasibu kwalifikowano albo pacjentów z ECOG 0–2 (I faza badania CodeBreak 100), albo z ECOG 0–1 (II faza badania CodeBreak 100, badanie III fazy CodeBreak 200). Niemniej jednak uzupełnieniem tych wyników są dostępne dla pacjentów ze stopniem sprawności wynoszącym 2 liczne dowody w zakresie rzeczywistej praktyki leczenia sotorasibem.</p> <p>W ciągu ostatniego roku opublikowano 3 prace opisujące wyniki dotyczące leczenia sotorasibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w m.in. USA oraz w krajach europejskich – Francji, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Włoszech [1–3]. Łącznie raportowano dane dotyczące leczenia sotorasibem wśród ponad 900 chorych z zaawansowanym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS G12C, spośród których 680 pacjentów włączono do francuskich programów wczesnego dostępu do terapii. W badaniach tych od 11% do 26% pacjentów miało stan sprawności określony na poziomie 2. wg ECOG. Wyniki opisane w ww. doniesieniach były spójne z odnotowywanymi w ramach badań klinicznych oraz potwierdzały skuteczność sotorasibu niezależnie od stanu sprawności [w badaniu Awad mediana PFS wynosiła dla pacjentów z ECOG 0: 6,4 mies. (95%CI: 2,7-NE); ECOG 1: 6,2 mies. (95%CI: 3,6-8,6); ECOG 2: 6,5 mies. (95%CI: 3,4-7,7)].</p> <p><u>Bibliografia:</u></p> <p>1. <b>Julve</b> M, Kennedy O, Lindsay C, Walters-Davies R, Button MR, Steele N, McGeogh A, Georgiou A, Goranov B, Farrugia D, Gorf L, Remer M, Shah R, Ba jal S, Gennatas S, i in. (2022) 1116P United Kingdom real-world experience of sotorasib in KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer: A British thoracic oncology group review. <i>Annals of Oncology</i> 33:S1061–S1062.</p> <p>2. <b>Awad</b> M, Palizzari G, Stevenson JP. (2022) 989P - Sotorasib in advanced KRAS p.G12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety and efficacy data from the global expanded access program (EAP). <i>Annals of Oncology</i> 33(suppl 7):S448–S554.</p> <p>3. <b>Cadranel</b> J, Quantin X, Girard N, Barlesi F, Auliac JB, Couraud S, Flandin A-CM, Pabst L, Rieux C, Curcio H, Gille R, Métivier A-C, Becht C, Bylicki O, Tomasini P, i in. (2022) 1121P Real-world (RW) data from the sotoras b French pre-market authorization early access program in patients (pts) with KRASG12C driven metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Clinical characteristics. <i>Annals of Oncology</i> 33:S1063–S1064.</p> <p>clinicaltrials.gov. (2022) Assessment and Follow-up of Patients With KRAS G12C-mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Sotorasib as Part of the French Early Access Program (ATU) NCT05273047. Clinical trial registration, Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273047</a></p>
Rozdz. 4.1.3.2., str. 35 Rozdz. 4.3, str. 50, Rozdz. 11, str. 81	<p><b>Dotyczy: oceny ryzyka błędu systematycznego oraz zaślepienia w badaniu randomizowanym CodeBreak 200</b></p> <p>Wyniki pełnej oceny wiarygodności badania są przedstawione w uzupełnieniu do analiz HTA na str. 84 oraz w wersji skróconej na str. 15. Natomiast w wyniku omyłki edytorskiej informacje zawarte na str. 18 w zakresie oceny RoB2 nie były aktualne. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona w oparciu o pełnotekstową publikację badania CodeBreak 200 [1] w ramach narzędzia Cochrane RoB2 (Risk of Bias version 2) wskazała na <u>niskie ryzyko</u> w każdym z ocenionych obszarów, w tym także w obszarze związanym z procesem randomizacji.</p> <p>Jednocześnie w AWA zwrócono uwagę na brak zaślepienia w badaniu randomizowanym CodeBreak 200. W tym miejscu trzeba wskazać, że w 2. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka płuca komparatorem dla sotorasibu stosowanego w postaci tabletek do codziennego polykania jest chemioterapia podawana co 3 tygodnie w postaci wlewów dożylnych. Odmienne sposoby podawania tych terapii powodują, że nieetycznym byłoby poddawanie co 3 tygodnie</p>

	<p>pacjentów z grupy badanej wlewom dożylnym. Ponadto, chemioterapia jako terapia o toksycznym działaniu ogólnoustrojowym cechuje się specyficznym i uciążliwym dla pacjenta profilem bezpieczeństwa, co także przekłada się na brak zasadności przeprowadzania zaślepienia w przypadku porównania z monoterapią lekiem ukierunkowanym molekularnie. Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA [2] w których wskazuje się, że w badaniach dla leków onkologicznych zaślepienie często nie jest możliwe do przeprowadzenia. Zaleca się wtedy odpowiednie podejście do analizy wyników, co też zrobiono w badaniu dla sotorasibu – pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena PFS przeprowadzona przez niezależną, zaślepioną komisję. Warto też pamiętać, że także inne terapie celowane w raku płuca, obecnie objęte refundacją w Polsce, dla których komparator to chemioterapia, były analizowane w ramach badań o charakterze otwartym (bez zaślepienia) – np. badania randomizowane dla alektynibu i kryzotyribu, które porównano z chemioterapią opartą o pochodną platyny [3].</p> <p><u>Bibliografia:</u>  <b>1. Langen</b> AJ de, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans A-MC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim S-W, Linardou H, Novello S, Wekken AJ van der, i in. (2023) Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Vol. 401, p. 733–746  <b>2. EMA.</b> Wytyczne dot. przeprowadzania oceny leków onkologicznych: Wersja nr 5 opublikowana w 2017 roku: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf</a>, str. 23 Wersja nr 6 (szkic) opublikowana w 2020 roku: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf</a>, str. 23  <b>3. Analiza weryfikacyjna dla leku Alecensa stosowanego w I linii leczenia raka płuca.</b> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf</a></p>
<p>Rozdz. 4.2.2.2., str. 47</p>	<p><b>Dotyczy: informacji w ChPL o opisanu leku symbolem czarnego trójkąta, oznaczającego dalsze monitorowanie terapii.</b></p> <p>Nowo rejestrowane przez EMA terapie dostarczają danych o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie badań klinicznych. W celu uzupełnienia tych danych o informacje z np. rzeczywistej praktyki klinicznej standardowo stosuje się dalszy, dokładny monitoring leków. Zgodnie z informacjami EMA, symbol czarnego trójkąta otrzymują m.in. wszystkie leki nowo rejestrowane począwszy od 2011 roku. Oznaczenie czarnym trójkątem nie jest zatem sytuacją wyjątkową, bądź wskazującą na szczególny profil bezpieczeństwa sotorasibu. Nadanie tego symbolu nie oznacza więc obecności wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa terapii.</p> <p><u>Bibliografia:</u>  <b>EMA;</b> Opisy oznaczenia z wykorzystaniem czarnego trójkąta  - <a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring</a>  - <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_pl.pdf</a>  Lista leków objętych monitorowaniem:  - <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf</a></p>
<p>Rozdz. 5.2.</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Rozdz. 10. str. 78</p>	<p>[Redacted content]</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)


\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.